

Über die BCG-Impfung

von

ELFRIEDE MÜLLER

1957

Mainz

Staatliches Gesundheitsamt Worms
Med.-Rat Dr. Münchbach

Über die BCG - Impfung

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg - Universität
M a i n z

vorgelegt
von
Elfriede M ü l l e r
aus
Worms/Rhein

1 9 5 7



Dekan: Prof. Dr. Köttgen

Referent: Prof. Dr. Köttgen

Datum des Diploms 27. Nov. 1957

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>Über die B C G - Schutzimpfung</u>	
Historisches	1
Die Applikation der BCG-Vaccine	4
Histologie	8
Das Wesen der BCG-Vaccination	11
Erfahrungen mit der BCG-Impfung	17
Dauer der Immunität	23
Impfkomplikationen	25
Auswertung der 1949/50 in Rheinhessen durchgeführten BCG-Impfungen	34
Tabellen: Mainz-Stadt	39
Mainz-Land	40
Alzey	41
Bingen	42
Worms-Stadt	43
Worms-Land	44
Zusammenfassung	48
Literaturverzeichnis	

Über die B C G - S c h u t z i m p f u n g

H i s t o r i s c h e s

Um die Jahrhundertwende versuchte B e h r i n g, die Häufigkeit der Tuberkulose bei mit Kuhmilch ernährten Säuglingen herabzusetzen, indem er die Rinder mit lebenden, wenig virulenten, humanen Tuberkelbazillenstämmen impfte. Er wollte auf diese Art bei den Milchtieren einen spezifischen Schutz erreichen, um dadurch die sehr oft auftretende Infektion der Säuglinge durch die tuberkulöse Milch einzuschränken.

1916 gelang es B e s s a u, bei Meerschweinchen durch Injektion toter Tuberkelbazillen einen Tuberkuloseschutz hervorzurufen, den er an der hohen Tuberkulinempfindlichkeit erkennen konnte. Später konnte er mit dem gleichen Verfahren einen spezifischen Schutz beim Kinde erzeugen, wenn er die abgetöteten Bazillen in entzündetes Gewebe brachte. Er wählte dafür die als Folge der Pockenschutzimpfung angeschwellenen regionären Lymphknoten und beobachtete dann das Auftreten charakteristischer tuberkulöser Lymphome und eine starke lokale Tuberkulinempfindlichkeit.

Im Jahr 1921 veröffentlichten G u é r i n und C a l m e t t e die Ergebnisse ihrer Forschungen über eine neue Schutzimpfung gegen Tuberkulose des Menschen mit lebenden, doch in ihrer Virulenz abgeschwächten, bovinen Tuberkelbazillen. Calmette hatte zu Anfang des Jahrhunderts durch jahrelange Passage auf einem zufällig gewählten Nährboden an einem bovinen Stamm von Tuberkelbazillen eine bedeutende Virulenzminderung festgestellt. Mit einer Vaccine, die er aus diesen Keimen hergestellt hatte, impfte er Versuchstiere und infizierte sie anschliessend mit hochvirulenten Erregern. Das Resultat bewies ihm, dass er bei den Tieren eine Allergie erzeugt hatte, die den Organismus gegen den Einbruch hochvirulenter Keime schützte. Die Tiere zeigten

auch bei weiteren Beobachtungen keine Erscheinungen einer Tuberkulose.

1920 wagte es Calmette zum ersten Mal, die aus diesem abgeschwächten Stamm gewonnene Vaccine an Säuglinge aus tuberkulösem Milieu oral zu verabreichen. Nach dieser Impfung stellte er Statistiken auf, die wohl einen gewissen Erfolg der Vaccination zeigten, jedoch war das Zahlenmaterial zu klein und die Beobachtungszeit zu kurz, um über den wirklichen Wert der Impfung Endgültiges sagen zu können.

Heute ist die Tuberkulose-Schutzimpfung in der ganzen Welt bekannt. Beim ersten internationalen BCG-Kongress in Paris im Jahre 1948 wurde ein Überblick über die gesamte Arbeit mit BCG (Bazillus Calmette - Guérin) gebracht. In diesem Zusammenhang wurde auch erörtert, dass bisher auf der ganzen Welt rund 100 Millionen Menschen mit BCG vacciniert wurden, was zweifellos die absolute Unschädlichkeit dieser Impfung bestätigt.

Seit jener ersten Impfung im Jahr 1920 wurde eine ganze Anzahl anderer Vorschläge für ähnliche Verfahren der Tuberkuloseschutzimpfung gemacht, sowohl mit toten als auch mit in der Virulenz abgeschwächten, lebenden Keimen.

S e l t e r wandte eine Vaccine an, die er durch Zerschneiden hochvirulenter boviner Bazillen herstellte, die dann neben toten auch noch lebende Keime enthielt, und die er dann "Vital - Tuberkulin" nannte.

In England wird in letzter Zeit immer mehr der sogenannte "Vole - Bazillus" angewandt, den W e l l s 1949 beschrieb. Er stellt eine Abart des Tuberkelbazillus dar, der für bestimmte Nagetiere pathogen ist. Die Vaccine mit diesem Bazillus gilt als völlig unschädlich für den Menschen. Es wird berichtet, dass die Allergie nach der Impfung mit dem "Vole-Bazillus" rascher und intensiver auf-

trete als nach einer Impfung mit BCG. Es wurden keinerlei Komplikationen an der Impfstelle beobachtet. Auch aus Indien liegen günstige Berichte über Impfungen mit dieser Methode vor. In Gross-Britannien wird sogar erwogen, die BCG - Impfung durch die Vaccination mit dem "Vole-Bazillus" zu ersetzen, wenn sich weiterhin die guten Erfahrungen bestätigen.

Populär war auch eine Zeitlang die Vaccination mit abgetöteten Tuberkelbazillen, die durch Zerreiben der Kultur im Mörser hergestellt wurde. Mit einer solchen Vaccine hatte auch schon Robert Koch versucht, beim Meerschweinchen eine Allergie zu erzeugen.

In Italien wird "Anatuberkulin Petraghiani VPS" verwandt, das durch Einwirkung von Formol auf Tuberkelbazillen hergestellt wird. Es scheint dort mit Erfolg verimpft zu werden.

Die Japaner stellen ein Präparat her, das sie (nach den Anfangsbuchstaben der Entdecker Arima, Aoyama und Ohnawa) "AO - Impfstoff" nennen. Sie gewinnen die Vaccine, indem sie durch Saponine die Tuberkelbazillen ihrer Wachshülle berauben und sie dann töten durch langdauernde Tiefkühlung.

Auch wurde eine Immunisierung mit Stoffwechselprodukten des Tuberkelbazillus, das heisst: mit zellfreien Antigenen versucht, was aber nur mehr theoretisches Interesse erregte.

Alle diese Methoden jedoch stehen weit hinter den Erfahrungen und der Bedeutung der Vaccination mit BCG zurück.

Die Applikation der BCG - Vaccine

Zu der Frage der Applikation hat Frankreich als erstes Land Stellung genommen. Von Calmette wurde zunächst die orale Impfmethode eingeführt. Sie hat jedoch keinen vollen Erfolg gezeigt. Nur etwa 33% wurden durch die orale Methode tuberkulin-positiv, während durch die intracutane Applikation die Impferfolge in Frankreich und Deutschland etwa 95-99 % betrugen. Trotzdem werden wegen der Vorliebe grosser Bevölkerungsteile für die angenehmere orale Methode vom Department BCG des Institut Pasteur noch heute neben der intracutan anzuwendenden auch die oral anzuwendende Vaccine hergestellt und auf Wunsch abgegeben.

La Fay und Coletsos, ebenso Le Nègre und Bretey berichten über günstige Ergebnisse, die sie mit der Skarifikationsmethode erzielen konnten. Gegenüber der intracutanen Verabreichung des Impfstoffs werden Komplikationen weitgehend vermieden.

Trotzdem scheint sich allmählich überall die intracutane Methode durchzusetzen, die in jüngster Zeit mit BCG in Form eines Trockenimpfstoffes durchgeführt wird. Anfangs wurde zum Beispiel in Schweden BCG wie auch in andern Ländern nur oral verabreicht. Dann ging man 1927 dazu über, nach einem von Wallgren modifizierten Verfahren der intracutanen Methode, zu impfen. Zunächst wurden die Vaccinationen nur bei in tuberkulose-gefährdetem Milieu lebenden Säuglingen durchgeführt, da diese die geringste Widerstandskraft haben und deshalb höchst tuberkulose-empfindlich sind. Als die Erfahrungen in der Impfung sich gemehrt hatten, ging man dazu über, nicht nur die tuberkulose-gefährdeten, sondern auch andere Kinder, später auch Jugendliche und Erwachsene zu impfen. Heute wird in Schweden fast nur noch nach der von Wallgren angegebenen Methode geimpft. Die Komplikationen dabei sind sehr sel-

ten, wenn die Applikation streng intracutan erfolgt. Wallgren berichtet über Erfahrungen mit dieser Methode an 500 000 Personen mit positivem Erfolg. Er sieht in der Impfung einen künstlich inokulierten, gesteuerten Primärinfekt der Haut, der den Körper vor einer zufälligen Infektion und ihren Folgen (klinische Primärtuberkulose, Miliartuberkulose, tuberkulöse Meningitis) weitgehend schützen kann.

In Norwegen wandten sich seit 1924 H e i m b e c k und S c h e e l hauptsächlich der subcutanen Methode zu; doch als sich die anfänglichen günstigen Ergebnisse nicht weiter bestätigten, sondern häufiger Klagen über Abszesse laut wurden, führte Birkhaug die modifizierte Rosenthal - Piquüre - Methode ein.

In Dänemark wurde 1927 mit der oralen Methode begonnen. 1931 erwarb J e n s e n einen frischen BCG-Stamm vom Institut Pasteur, mit dem die intracutane Impfung in grösserem Rahmen durchgeführt wurde.

Bis heute sind mehr als 2 Millionen Skandinavier BCG-geimpft. Ausgewertetes grosses Zahlenmaterial ergibt eine Verminderung der Tuberkulosemorbidity auf ein Zwanzigstel und der Mortalität in noch grösserem Mass im Vergleich zu den nicht Geimpften.

In jüngster Zeit wurden Versuche unternommen, BCG durch Inhalation zu verabreichen. M a c l o u f und F i c l e z veröffentlichten 1952 Ergebnisse über Versuche einer Impfung durch BCG-Aerosol. BCG wird mittels der üblichen Aerosol-Apparate mit dichtsitzender Maske für 5 Minuten inhaliert. Diese Methode bietet verschiedene Vorteile:

1. Es kann keine Lokalreaktion entstehen,
2. es bestehen zahlreiche Eintrittspforten. Dadurch wird angeblich eine verkürzte praeallergische Phase und ein längeres Bestehenbleiben der Allergie erzeugt.

Eine ganz andere Rolle als in den übrigen Ländern der Erde

spielt die BCG-Vaccination in den Vereinigten Staaten von Nordamerika. Die Meinungsverschiedenheiten über den Wert der Impfung haben in den USA fast einen wissenschaftlichen Krieg ausgelöst. Dies hatte den Vorteil, dass alle Probleme der BCG-Impfung mit äusserster wissenschaftlicher Genauigkeit diskutiert wurden.

Im Jahre 1925 wurde in den USA die orale Impfung von P a r k und S c h i c k eingeführt. Die ersten Berichte enthalten günstige Ergebnisse über Vaccinationen bei Säuglingen aus tuberkuloseverseuchtem Milieu. 1928 impfte dann Overton zum ersten Mal ältere Kinder intra- und subcutan. 1935 begannen Aronson und Palmer mit BCG-Impfungen an nordamerikanischen Indianern, deren Ergebnisse auf Seite ausführlicher beschrieben werden.

Es besteht ein grundlegender Unterschied in der Haltung der skandinavischen Länder und der Vereinigten Staaten in der Frage der BCG-Vaccination: Während man in Skandinavien die Impfung als wertvollstes prophylaktisches Verfahren gegen die Tuberkulose ansieht, werden in den Vereinigten Staaten die Vaccinationen vorläufig immer noch auf rein experimenteller Basis durchgeführt. Die verantwortliche Gesundheitsbehörde, die Federal Security Agency - Public Health Service - , nahm laufend zur BCG-Schutzimpfung und ihren Ergebnissen Stellung. Auf einer Konferenz der Public Health Service 1946 wurde der Entschluss gefasst, die Impfung in Georgia und Michigan zu gestatten. Auch wurde von der Public Health Service die Entscheidung gebilligt, die Vaccination an Heilstättenpersonal und in stark verseuchten Gegenden mit mangelnder Isolierungsmöglichkeit anzuwenden.

In England und in Kanada wird seit 1926 oral geimpft. Es wurden dort aber bis jetzt noch keine grösseren Reihenimpfungen vorgenommen. Doch soll in Grossbritannien die Tuberkulose-Schutzimpfung allgemein eingeführt werden, entweder mit BCG oder mit dem Vole-Bazillus.

In Brasilien gibt es neuerdings ein Gesetz über die obligate Impfung aller Neugeborenen, Schulkinder und Anwärter auf

den öffentlichen Dienst. José R o s e m b e r g berichtet, dass dort bisher nur oral geimpft wird. A s s i s, der diese Impfung in Brasilien einführte, begeht zwar den von Calmette angegebenen Weg, verabfolgt aber BCG in viel höherer Dosis. Calmette liess Neugeborenen drei mal 0,01 g geben. De Assis steigerte die Dosis immer mehr, gibt jetzt 0,1 g und wiederholt diese Dosis bis zu sechsmal in einmonatlichem, ja womöglich einwöchentlichem Abstand. Er gibt also insgesamt das Zwanzigfache der von Calmette angegebenen Bakterienmenge und verzeichnet gute Erfolge.

Auf Cuba wird BCG bis heute oral verabreicht nach den Vorschriften Calmettes. Bemerkenswerterweise bedient sich dort aber D o m i n g o neben der intracutanen auch der subcutanen und intramuskulären Applikation des Impfstoffs.

In Russland fanden die ersten oralen Impfungen 1926 in der Ukraine statt. 1928 wurden wegen der grossen Kindersterblichkeit an Tuberkulose vorwiegend Kinder geimpft. Seit 1937 ist die Vaccination der Neugeborenen obligat. Nach Berichten aus der UDSSR sollen seit 20 Jahren über 3 Millionen Neugeborene geimpft worden sein. Dabei soll die Mortalität und die Morbidität um $\frac{2}{3}$ gesunken sein.

Dannenbaum aus Braunschweig berichtet, dass dort nach der Geburt, bei Schulbeginn und bei Schulentlassung kostenlose BCG-Vaccinationen auf freiwilliger Basis durchgeführt werden. Dabei sei eine Beteiligung von 90-95% zu verzeichnen. In der Ostzone wird von Knöll in Jena und von Kallabis in Dresden erwogen, in jedem Kreis die Stelle einer hauptamtlichen BCG-Fürsorgerin zu schaffen, die für BCG-Impfungen verantwortlich ist. In besonderen Kursen sollen die Fürsorgerinnen ausgebildet werden, die dann die Aufgabe haben, die Bevölkerung über den Sinn der BCG-Vaccination aufzuklären und sie zu beraten.

Aus der vorgehenden, kurzgefassten Übersicht geht hervor, dass in fast allen Ländern der Erde die BCG-Vaccination bekannt ist. In vielen Ländern, in denen eine anfängliche Skepsis gegenüber einer Tuberkulose-Schutzimpfung bestand,

wird heute mit Erfolg auf freiwilliger Grundlage bei hoher Beteiligung geimpft. In anderen Staaten ist die Impfung schon lange obligatorisch. Und überall werden die kritischen Stimmen übertönt von den Berichten über Erfolge der Impfungen.

Histologie

Die Grundlage für das Verständnis des Impfvorgangs und seiner Folgen ist die Kenntnis des Wesens des spezifischen Tuberkuloseschutzes. Das Grundsätzliche der immunbiologischen Vorgänge im tuberkuloseinfizierten Organismus soll deshalb hier erörtert werden.

W u n d e r w a l d und H e b o l d definieren die Bedeutung der tuberkulösen Vaccination dahingehend, dass der Organismus durch den Vaccinationsprimärkomplex gegen biologisch wirksame Antigene des Tuberkelbazillus umgestimmt und zur Antikörperbildung angeregt wird. Der Erwerb der Tuberkelinempfindlichkeit wird dabei als jederzeit nachweisbares Kriterium für die Dauer des Impferfolgs angesehen. Durch die BCG-Impfung wird gegenüber einer homologen Infektion eine vorteilhaftere immunbiologische Situation erworben. Diese bewirkt, dass der Organismus die übliche spontane Superinfektion ohne schwerere klinischen Erscheinungen zu überwinden vermag.

C a t e l und D a e l e n sehen das Wesen des spezifischen Tuberkuloseschutzes nicht in der Bildung spezifischer Antikörper, sondern in der Bildung charakteristischer funktionstüchtiger Zellen, nämlich der Epitheloidzellen.

Gelangen Tuberkelbazillen zum ersten Mal in den Wirtsorganismus, dann werden dessen histiocytäre und Gefäßwandzellen nach einer gewissen Zeit befähigt, am Ort der Infek-

tion Gewebelemente mit spezifischer Funktion, die sogenannten Epitheloidzellen oder Tuberkulocyten zu bilden. Dabei ist die Reaktion des Körpers immer dieselbe, gleichgültig, ob sich der erste Herd in der Lunge zwischen den Alveolen oder an der Haut oder an den Schleimhäuten des Verdauungskanalns oder sonst irgendwo entwickelt.

Bei zahlreichen Untersuchungen wurde festgestellt, dass im Falle späterer Infektion mit vollvirulenten Bazillen nach vorher erfolgreich durchgeführter BCG-Schutzimpfung der Organismus in zwei Tagen mit der Bildung von Epitheloidzellen antwortet, bei der Erstinfektion dagegen erst in zwei bis drei Wochen. Voraussetzung für einen günstigen Impfeffekt ist ein normales Funktionieren der zellulären Abwehrvorgänge.

Die erste Abwehrmassnahme des Organismus gegen den Tuberkelbazillus und dessen Toxine besteht also nicht in der Bildung spezifischer Antikörper, sondern in der Produktion eigentümlicher funktionsspezifischer Zellen. Im weiteren Verlauf der Erstinfektion ereignet sich dann etwas Merkwürdiges, das erst in neuester Zeit durch die Forschungen von S p e r a n s k y, S t u r m und I c k e r t und anderen verständlich gemacht werden kann: von der Stelle aus, an der die Bazillen zuerst haften und sich allmählich die erste Tuberkelbildung vollzieht, werden alle histiocy-tären und Gefässwandzellen des Körpers mobilisiert, das heisst in den Stand gesetzt, bei einer eventuell später nochmals an beliebiger Stelle erfolgenden Einwirkung des Tuberkelbazillenreizes oder auch nur des flüchtigen Tuberkulinreizes sofort mit der Bildung von Epitheloidzellen zu reagieren. Es kommt also zu einer gegenüber der Erstinfektion in zeitlicher und quantitativer Beziehung gesteigerten Leistungsfähigkeit der zellulären Abwehr. In dieser Fähigkeit des tuberkulös infizierten Organismus sehen Catel und Daelen die Ursache des spezifischen Tuberkuloseschutzes und in den Epitheloidzellen die Träger desselben.

Durch diese Veränderungen ist der Organismus umgestimmt. Er befindet sich in einem Zustand, für die *Pirquet* die Bezeichnung Allergie prägte und die man im Falle der Tuberkulose der relativen Immunität gleichsetzt.

Der Vorgang der Sensibilisierung ist noch immer ein Geheimnis der Medizin, dessen Wesen uns nur durch Theorien deutlicher gemacht werden kann. So wäre bezüglich der Pathogenese der Tuberkulose anzunehmen, dass bei der Entstehung des Primärherdes der Tuberkelbazillus zwar der Initiator, für Charakter und Ausdehnung der nachfolgenden Tuberkulose aber die sich anschliessende spezifische Sensibilisierung des vegetativen Nervensystems entscheidend ist. Diese von *Speransky* als Neurodystrophie bezeichnete nervale Situation bestimmt nunmehr die Reagibilität des Gewebes, wobei dem Tuberkelbazillus nur noch die Rolle des Indikators zufällt, d.h. seine Ansiedlung vorzugsweise dort, wo im Organismus unter Führung des gereizten Nervensystems die Voraussetzung dafür gegeben ist. Die zentrale Steuerung der vegetativen Vorgänge vermutet *Ickert* im Zwischenhirn.

Bei der Frage nach dem Nutzen der Calmette'schen Impfung sei zunächst noch einmal betont, dass es eine absolute Immunität gegen Tuberkulose nicht gibt, dass also auch von der BCG-Impfung eine solche nicht vorausgesetzt oder gefordert werden kann. Es muss vielmehr mit Wallgren und anderen zum Ausdruck gebracht werden, dass die prophylaktische Wirksamkeit der Impfung eine begrenzte ist: sie bezieht sich hauptsächlich auf den Zeichenkreis der Primärtuberkulose (perifokale Entzündung, Epituberkulose, tumoröse Hilustuberkulose) und der postprimären Tuberkulosemanifestationen (Pleuritis, Miliartuberkulose, Meningitis tuberculosa), sowie auf die progrediente Lungentuberkulose, die vor allem beim Jugendlichen in einem frischen primärtuberkulösen Lungenherd ihren Ursprung hat, der unmittelbar in eine Phthise überzugehen scheint.

Die BCG-Immunität ist ebenso wie die durch virulente, humane Infektion entstandene Immunität nicht in der Lage, den Organismus vor der Phthisis pulmonum zu schützen. Normalerweise ist die durch die BCG-Impfung erworbene Immunität geringer als die nach einer Tuberkulosespontaninfektion.

C a t e l vermutet die Ursache des isolierten, organgebundenen Versagens der Immunität im Bilde der Phthise in einer konstitutionellen oder familiären, im Laufe der Jahre zunehmenden, keimplasmatisch bedingten Funktionsschwäche der Epitheloidzellen, die sich morphologisch nicht von den normal leistungsfähigen unterscheiden.

Das Wesen der BCG - Vaccination

Es gibt bei der Tuberkulose eine gewisse spezifische Immunität. Dafür ist der Erwerb der Tuberkulinempfindlichkeit Voraussetzung. Jedoch ist dabei zu betonen, dass die Tuberkulinempfindlichkeit nur ein Gradmesser für die Allergie ist. Die spezifische Immunität kann effektiv nur an dem Verhalten gegenüber der Superinfektion erkannt werden.

Trotz einer gewissen spezifischen Immunität ist jedoch keine Tuberkuloseimmunität absolut, und so hat man auch kein Recht, einen hundertprozentigen Schutz gegen Tuberkulose zu fordern. Eine Tuberkulose, die bei einem BCG-Vaccinierten aufgetreten ist, beweist nicht, dass sie bei einem BCG-Immunen aufgetreten ist. Die Impfmunität kann ja schon vor der virulenten Ansteckung erloschen sein, und so kann die Impfung begreiflicherweise nicht mehr schützen. Oder aber es ist möglich, dass die Vaccination überhaupt nicht angeschlagen hatte und dass überhaupt keine Immunität danach bestand. Eine spezifische Tuberkuloseimmunität, die durch eine Vaccination oder eine virulente Infektion erworben wurde, schützt meist vor der krankmachenden Wirkung einer neuen exogenen Tuberkuloseinfektion.

Nach Wallgren bringt die BCG-Vaccination einen bestimmten Grad von spezifischer Immunität zustande, welcher die Empfänglichkeit des Individuums vermindert, auf eine virulente Infektion mit klinischer Tuberkulose zu reagieren. Die bisherigen Erfahrungen mit BCG zeigen, dass, wenn BCG-Geimpfte einer virulenten Infektion ausgesetzt waren, in der Gruppe der Vaccinierten eine geringere Morbidität festzustellen war als in der Gruppe der Nichtgeimpften.

Die BCG-Impfung verhindert in der Regel das Entstehen einer ersten Primärtuberkulose der Lungen und kann auch in vielen Fällen die Entwicklung derselben zu einer progredienten Lungentuberkulose verhindern. Auch andere frühe postprimäre Tuberkulosemanifestationen, wie tuberkulöse Meningitis, Miliartuberkulose und auch Pleuritis scheinen nach regelrechter BCG-Vaccination selten vorzukommen, so dass ein Schutzeffekt der letzteren wahrscheinlich ist. Dagegen muss in Bezug auf die späte Lungentuberkulose gesagt werden, dass die BCG-Impfung keinen grösseren Schutz gibt als denjenigen, welchen die Immunität durch die erste virulente Infektion verleiht.

Die Erfahrung hat gezeigt, dass überhaupt eine tuberkulöse Erkrankung, die beim Vaccinierten auftritt, erstens einmal eine leichtere Form aufweist als beim Nichtvaccinierten und zweitens weniger Tendenz zur Progredienz und mehr Tendenz zur Ausheilung hat. Das kann am besten eine statistische Arbeit aus Nordrhein-Westfalen veranschaulichen:

K ö n i g stellte eine Statistik über die Impfungen in Nordrhein-Westfalen zusammen. Dort wurden von Ende 1949 bis September 1950 Tuberkulose-Schutzimpfungen durchgeführt.

1 328 995 betrug die Zahl der dort wohnhaften Kinder.

4 996 Kinder sind während dieser Zeit dort neu an Tuberkulose erkrankt (= 3,7%).

89 Kinder sind an Tuberkulose gestorben.

507 138 Kinder wurden BCG-geimpft.

165 Kinder = 0,3 o/oo wurden davon als Neuerkrankungen gemeldet.

1 Kind davon ist an Tuberkulose gestorben.

Die Formen des Morbus Koch bei den BCG-Vaccinierten waren folgende:

Ansteckend	1
Nicht ansteckend	127
Pleuritis	8
Miliartuberkulose	1
Meningitis tbc.	6
Lymphknotentuberk.	9
Organtuberkulose	12

Die Fälle von tuberkulöser Meningitis und Miliartuberkulose wurden näher untersucht. Im September 1950 waren in den Kinderheilstätten Nordrhein-Westfalens:

458 Fälle von Meningitis

114 Fälle von Meningitis und Miliartuberkulose

79 Fälle von Miliartuberkulose

30 Fälle von postprimärer Tuberkulose ohne nähere Angaben

Insgesamt 681. Aus dieser Zahl der an Tuberkulose erkrankten Kinder wurden 7 ermittelt, die BCG-geimpft waren, davon 6 Erkrankungen an Meningitis und eine an Miliartuberkulose. Vier davon sind nach Streptomycinkur vollkommen genesen, zwei befanden sich noch in Behandlung und ein Kind war gestorben. Die Infektion war bei ihm zu einem Zeitpunkt eingetreten, als man den Impfschutz noch nicht erwarten konnte.

Es scheint, dass man einer Form der postprimären Lungentuberkulose mit grosser Wahrscheinlichkeit und in gewissem Mass durch die Calmette-Vaccination vorbeugen kann, nämlich der progredienten Lungentuberkulose, welche vor allem bei Jugendlichen ihren Ursprung in einem frischen, primärtuberkulösen Lungenherd hat.

Ein Beispiel dafür bietet eine BCG-Vaccination, die in einer Schweizer Pflegerinnenschule an 79 Schülerinnen durch Skarifikation in den Jahren 1947/48 durchgeführt wurde. Die Geimpften wurden durchschnittlich dreissig Monate lang überwacht. Nach der Beobachtungszeit war die Hälfte der Vaccinierten tuberkulinüberempfindlich, was auf eine virulente Infektion in der Zwischenzeit zurückgeführt wird, - durch BCG wurde eine Erkrankung an Tuberkulose verhindert. Von den übrigen Geimpften wurde ein Viertel wieder anergisch, ein Viertel blieb negativ (nach Vuillemier).

Oft ist die Lungentuberkulose des Erwachsenen eine direkte Folge der späten Infektion im Erwachsenenalter (Heimbeck, Malmros, Uvstedt, Holm.). Bei in Skandinavien häufig durchgeführten Tuberkulinprüfungen wurde wiederholt beobachtet, dass ursprünglich Mantoux-negative Erwachsene an Tuberkulose erkrankten.

Die Primärinfektion beginnt meistens mit influenzzartigen Symptomen und in der Regel zeigt die Röntgenuntersuchung den Primärherd in der Lunge und vergrösserte Hilusdrüsen. Die Erkrankung kann aber auch mit einem Pleuraerguss beginnen oder einen völlig symptomlosen Verlauf haben. In vielen dieser Fälle zeigen sich einige Monate später röntgenologische Lungenveränderungen, die als genuine Tuberkulose betrachtet werden können. Holm zeigte, dass 34 % der Fälle mit röntgenologischen Lungenveränderungen bei einer Primärinfektion sich später in eine genuine Tuberkulose entwickeln.

Es wird immer wieder betont, und es ist erwiesen, dass der Einfluss der BCG-Impfung nur auf primäre und frühe postprimäre Krankheitsformen zu erwarten ist, und es ist daher ratsam, alle diejenigen zu impfen, die noch nicht in Kontakt mit Tuberkelbazillen kamen, das heisst also alle, die noch tuberkulin-negativ sind. Daher sind auch die Calmette-Schutzimpfungen der tuberkulin-negativen Erwachsenen sehr viel wichtiger als die der Schulkinder, da jene durch

eine natürliche Erstinfektion bedeutend mehr gefährdet sind als diese (Wurm und Malmros).

Es ist nicht zu bezweifeln, dass die tuberkulöse Erstinfektion im Erwachsenenalter und besonders bei jugendlichen Erwachsenen, die in den ersten grossen körperlichen und seelischen Anforderungen des Lebens stehen, mehr Gefahren mit sich bringt, als eine Infektion im Kleinkindesalter oder im Schulalter zwischen viertem und zehntem Lebensjahr. W u r m hält im wesentlichen diese Umstände für verantwortlich für die Verlaufseigentümlichkeiten der späten Erstinfektion, nämlich Neigung zur exsudativen Pleuritis und das Vorkommen phthisischer Krankheitsentwicklungen.

Dass eine BCG-Schutzimpfung bei einem tuberkulin-negativen Erwachsenen wichtig ist, beweist die Tatsache, dass die meisten tuberkulösen Erkrankungen im frühen Erwachsenenalter die Folge einer späten Erstinfektion sind, wo also bis zum Zeitpunkt der Infektion noch kein Kontakt mit Tuberkelbazillen bestanden hatte. Entsprechende Beobachtungen wurden in einer Osloer Schwesternschule gemacht. Dort wurde festgestellt, dass bei den an einer Tuberkulose erkrankten Schwestern die Primärinfektion und der Krankheitsausbruch zeitlich sehr nahe beisammen lagen. Die Tuberkulose musste also für gewöhnlich die Folge einer späten Primärinfektion sein.

Am wenigsten Widerstand gegen eine tuberkulöse Infektion haben wohl die Neugeborenen und Säuglinge. Der Organismus ist noch nicht imstande, die eindringenden virulenten Keime abzuwehren, und so kommt es häufig zu einer progredienten Lungentuberkulose. Durch eine aktive Immunisierung dagegen wird eine Immunität erzeugt, die über Jahre anhält, bis zu dem Zeitpunkt, in dem der Geimpfte erneut mit Tuberkelbazillen in Berührung kommt und in dem der Organismus einer eventuell anfallenden Krankheit mehr Widerstand entgegenzusetzen kann, sodass die schwächere, artificielle Immunität in eine stärkere, natürliche Immunität übergehen kann.

Die BCG-Vaccination kann in jedem Alter durchgeführt werden, jedoch hat die Impfung bei Neugeborenen manche Vorteile:

1. sind die Neugeborenen alle tuberkulin-negativ, sodass eine Tuberkulinprobe nicht notwendig ist.
2. bilden sich sehr selten bei Säuglingen Impfabzesse, die trotz aller Vorsichtsmassregeln sonst einmal auftreten können, und die zwar schwer heilend und unangenehm, jedoch völlig gefahrlos sind.
3. sind Mütter von Neugeborenen oft leichter zu bewegen, ihr Kind impfen zu lassen, als die Mütter älterer Kinder.

Neugeborene werden nach der Vaccination etwas später tuberkulin-positiv als ältere Impflinge, jedoch in gleichem Mass, und sie bleiben es auch für einige Jahre.

Vielfach wird die Frage aufgeworfen, ob nicht eine BCG-Vaccination im Säuglingsalter die normale Entwicklung der Kinder hemme. Larsen, Ame und Bastrup-Madsen stellten in Aarhus darüber Untersuchungen an, ob BCG-geimpfte Kinder gegenüber nichtgeimpften im Gedeihen zurückbleiben. Sie verglichen zweiundzwanzig geimpfte Neugeborene mit hundert willkürlich ausgesuchten, nicht vaccinierten Kindern. Um ein vollwertiges Material zu haben, wurden beide Gruppen in ein und derselben Krankenhausabteilung untergebracht, sodass sie genau die gleiche Kost und die gleiche Pflege hatten. Auch das Geburtsgewicht stimmte bei allen Kindern annähernd überein. Nun wurden laufend Gewichtskontrollen durchgeführt und die Säuglinge einige Monate lang beobachtet. Das Ergebnis der Untersuchung fiel günstig aus: es konnte kein Unterschied in der Entwicklung beider Gruppen festgestellt werden.

Erfahrungen mit der BCG-Impfung

Das wirksamste vorbeugende Mittel im Kampf gegen eine Infektionskrankheit ist eine Schutzimpfung. Auch für die Tuberkulose ist das zutreffend. Doch noch immer ist in vielen Kreisen das Misstrauen gegenüber der Tuberkulose-Schutzimpfung gross. Es gibt viele Impfgegner, die grundsätzlich jede Impfung ablehnen. Doch gerade die Tuberkulose-Schutzimpfung wird besonders angefeindet, - sei es von Seiten der Ärzte, oder sei es von Seiten der Laien. Zweifellos wurden Fehler gemacht, sowohl bei der Organisation als auch bei der Aufklärung, die dann von den Impfgegnern benutzt wurden, den Wert der Vaccination herabzusetzen. Dazu kommt, dass das Wesen der BCG-Impfung, sowie ihre Wirkung und ihre Bedeutung nicht genügend bekannt sind. Man sieht nur Komplikationen und Misserfolge und bewertet danach allein den Effekt der Vaccination.

Ein Grund, weshalb es immer noch Debatten über die Wirksamkeit der seit vielen Jahren angewandten prophylaktischen Massnahmen im Kampf gegen die Tuberkulose gibt, liegt in der Schwierigkeit, - ja fast Unmöglichkeit -, vollkommen vergleichbares Material zu bekommen.

Impfversager werden heute noch als wichtigstes Argument gegen den Wert der Calmette-Impfung angesehen. Grundforderung bei der Beurteilung dieser Misserfolge sollte aber immer sein, dass zunächst folgende Punkte genau geklärt werden:

- 1.) Wurde wirklich eine BCG-Schutzimpfung durchgeführt?
Es kam schon häufig vor, dass Tuberkulin-Percutan- oder Intracutan-Proben von Laien als eine Impfung angesehen wurden, sodass man die spätere Erkrankung des Betreffenden als einen "Impfversager" ansehen konnte.

- 2.) muss die Diagnose "Tuberkulose" gesichert sein, möglichst durch Nachweis von Tuberkelbakterien im Tierversuch. Dazu gehört es auch, eine ausreichende stationäre Beobachtung zu fordern, um eine unspezifische Erkrankung mit Bestimmtheit ausschliessen zu können.

Um nach Klärung dieser Punkte einen echten Impfversager feststellen zu können, ist es unerlässlich, die von U v - s t e d t angegebenen Möglichkeiten zu prüfen, die den Zusammenhang zwischen Impfung und Erkrankung sicherstellen sollen:

- 1.) Erfolgte die Impfung in der präallergischen Phase einer Primärinfektion?
- 2.) Trat eine virulente Infektion ein in der praeallergischen bzw. praeimmunisatorischen Phase der Impfung?
- 3.) War eine Vaccination durchgeführt worden, die ohne eine Entwicklung einer Allergie und Immunität verlief?
- 4.) Wurde eine Impfung mit ungenügend wirksamem Impfstoff durchgeführt?
- 5.) Trat die tuberkulöse Infektion ein, nachdem der ausreichende Impfschutz, der durch eine Vaccination erworben wurde, wieder verschwunden war?
- 6.) Wurde die Impfung in einer Phase der Anergie durchgeführt? (zum Beispiel nach Masern bei Tuberkulose-Infizierten). Dabei wäre die Infektion schon vorher eingetreten, die Immunität wäre aber nach der Masernerkrankung wieder erloschen, und in dieser Zeit wäre geimpft worden.
- 7.) Trat die Erkrankung auf trotz regelrechter Impfung bei erhaltener Impfallergie durch Superinfektion?
- 8.) Ist die Erkrankung auf einen virulent gewordenen Impfstamm zurückzuführen?

Erst wenn alle diese Punkte gewissenhaft geklärt sind, kann darüber geurteilt werden, ob wirklich ein echter Impfversager vorliegt oder nicht. Als "Impfversager" können nur Erkrankungen bezeichnet werden, die nach 7 oder 8 eingetreten sind.

Viele Ärzte lehnen die BCG-Impfung ab. Mit sachlichen Einwänden jedoch wurde das kaum einmal motiviert. Meist war es die bekannte Lübecker Katastrophe, die zu Bedenken Anlass gab.

Zu Anfang des Jahres 1930 waren in Lübeck 251 Säuglinge peroral mit BCG geimpft worden. Die Kinder stammten aus verseuchtem und aus gesundem Milieu. Die Kulturen für die Impfstoffherstellung waren vom Institut Pasteur geliefert worden und wurden in Lübeck auf Kartoffel - Glycerin - Bouillon, Sauton- und Hohn'schen Eiernährböden weitergezüchtet. Im gleichen Laboratorium wurde auch eine Kultur lebender humaner Tuberkelbazillen von schwankender Virulenz gehalten. Nach der Impfung sind 73 Kinder gestorben. Als Ursache sind zunächst mehrere Möglichkeiten diskutiert worden:

- 1.) Die spontane Virulenzsteigerung des BCG durch die sonst nicht übliche Passage auf dem Hohn'schen Eiernährboden.
- 2.) Die Verunreinigung durch Schimmelpilze und Virulenzsteigerung des BCG durch Symbiose.
- 3.) Die Verwechslung einzelner Kulturröhrchen bzw. die Verunreinigung der BCG-Kultur durch virulente, humane Bazillen.

Die letzte der erwogenen Möglichkeiten ist nach Abschluss der gerichtlich-medizinischen Untersuchungen als tatsächliche Ursache festgestellt worden.

In den Sektionspräparaten der Kinder wurden - mit Ausnahme von zwei Fällen - virulente Bazillen des Typus humanus gefunden. Die beiden Kinder, deren Sektionspräparate keine virulenten Bazillen vom Typus humanus aufwiesen, waren nach 47 bzw. 91 Tagen gestorben. In einem Fall wurden mit Sicherheit, im anderen mit grosser Wahrscheinlichkeit in den Präparaten reine BCG-Bazillen nachgewiesen. Kleinschmidt gab eine einwandfrei gesicherte Erklärung über das Lübecker Unglück:

" Es handelte sich um eine Verunreinigung der BCG-Kultur

mit dem virulenten Tuberkelbazilllenstamm 'Kiel', der zur Zeit der Herstellung des Impfstoffes im Lübecker Laboratorium fortgezüchtet wurde. Dieser Stamm 'Kiel' erwies sich bei der Züchtung auf Sauton-Boden als grünwachsend. Diese virulenten, vergrünenden Tuberkelbazillen konnten aus mehreren Resten des verwendeten Impfstoffes, sowie aus den Körpern der Kinder neben schwach virulenten BCG-Bazillen gezüchtet werden."

Trotz dieser erschütternden Katastrophe gingen die Forschungen über die Calmette-Schutzimpfung weiter, und in unzähligen Untersuchungen konnte der Beweis erbracht werden, dass die BCG-Impfung einen bedeutenden Erfolg aufweist.

Heute werden BCG-Impfungen in fast allen Ländern durchgeführt. Am meisten verbreitet jedoch scheint die Vaccination in den skandinavischen Ländern zu sein, und von dort kommen auch die meisten Berichte über Erfahrungen und Erfolge mit BCG.

A r o n s o n führte zusammen mit P a l m e r seit 1935 BCG-Impfungen bei nordamerikanischen Indianern durch. Er verglich 1551 geimpfte Personen mit 1457 nicht geimpften, wobei die Lebensbedingungen beider Gruppen völlig gleich waren. Geimpfte und Nichtgeimpfte waren tuberkulin-negativ gewesen.

Nun stellte Aronson neun bis elf Jahre nach der Vaccination in diesen beiden Gruppen erneut Untersuchungen an:

In der Zwischenzeit waren bei den

	Geimpften	Nichtgeimpften
an Tbc gestorben	6	53
an sonstigen Ursachen gestorben	49	56
an Primärtuberkulose erkrankt	19	97
an sonstigen pulmonalen Formen erkrankt	16	59
an pleuralen Prozessen erkrankt	43	37

Diese Ergebnisse deuten einwandfrei auf einen günstigen Einfluss durch die BCG-Impfung. Die Morbidität der Geimpften und Nichtgeimpften verhält sich wie etwa 1 : 5, während sich die Mortalität sogar wie 1 : 9 verhält.

H y g e berichtete 1947, dass in einer Mädchenschule in Kopenhagen wegen eines Tuberkulosefalles eine sorgfältige Untersuchung der Schülerinnen und der Lehrerschaft durchgeführt wurde. Dreiviertel der tuberkulin-negativen Schülerinnen willigte ein in eine BCG-Schutzimpfung. Ein Jahr später trat eine influenzaartige Epidemie in der Schule auf, als deren Ursache eine Tuberkuloseinfektion, - ausgehend von einer offentuberkulösen Lehrerin -, festgestellt wurde. Die Schülerinnen wurden nun erneut untersucht, und man fand, dass unter den 94 Schülerinnen, die der Infektion ausgesetzt waren, 70 tuberkulin-positiv geworden waren. 37 davon hatten Tuberkelbazillen in der Magenspülflüssigkeit. Unter den 106 BCG-Vaccinierten fanden sich nur zwei Fälle von Tuberkulose der Lungen und unter den 105 ursprünglich Tuberkulin-Positiven fanden sich vier Fälle von Tuberkulose.

In einem schwedischen Verwaltungsbezirk mit 23 000 Einwohnern wurden nahezu alle Neugeborenen geimpft, ebenso ein grosser Teil der tuberkulin-negativen Erwachsenen. Bei jedem Fall mit der Diagnose: Tuberkulose, und bei jedem tuberkulose-verdächtigen Fall wurde festgestellt, ob vorher vacciniert worden war oder nicht. Auf diese Art kam man bei genauer Untersuchung zu dem Ergebnis, dass unter 22 000 geimpften Personen nur eine war, die an aktiver Tuberkulose erkrankte.

Auch in Deutschland wurden vergleichende Untersuchungen bei geimpften und nichtgeimpften Kindern durchgeführt, und es wurde festgestellt, dass sich die Morbidität dieser beiden Gruppen verhält wie 1 : 5,7 (bis 1 : 7). In die hessische Kinderheilstätte Mammolshöhe kamen in den Jahren 1947

bis 1954 nur tuberkulosekranke Kinder zur Kur aus Kreisen der Nichtgeimpften. Und in Nordrhein-Westfalen wurde festgestellt, dass die Erkrankungshäufigkeit der Nichtgeimpften 10 mal höher lag als bei Geimpften.

M ü n c h b a c h schildert den Fall einer Klasse eines offentuberkulösen Lehrers in Rheinhessen. 8 Schüler dieser Klasse waren BCG-geimpft worden. Als die Tuberkulose des Lehrers entdeckt wurde, waren von den 65 früher negativ reagierenden Kindern 37 tuberkulin-positiv geworden, darunter befanden sich 8 aktive Tuberkulosen. Die 8 BCG-geimpften Kinder der Klasse dagegen, sowie die drei eigenen Kinder des Lehrers, die ebenfalls Calmette-geimpft waren, erkrankten nicht an Tuberkulose.

Über einen ähnlichen Fall berichtet H e n k e l: durch die verspätete Feststellung zweier offentuberkulöser Kinder wurde die Infektion einer Schulklasse verursacht. Auf diese tragische Art wurde die Voraussetzung zu einem Vergleich einer Gruppe von 19 BCG-geimpften Kindern gegenüber einer gleich starken Kontrollreihe nicht vaccinierten tuberkulin-negativer Kinder geboten. Es wurde der Beweis geführt, dass die Beteiligten unter gleichen Bedingungen in die Expositionszeit eingetreten sind und in genau der gleichen Weise der Gefährdung einer Infektion ausgesetzt waren. Aus dem Ergebnis, dass 10 nichtgeimpfte Kinder an einer behandlungsbedürftigen, aktiven Primärtuberkulose erkrankt sind, während bei den geimpften Kindern in neun Monate langer Beobachtungszeit kein krankhafter Befund erhoben werden konnte, wird die Schlussfolgerung gezogen, dass die BCG-Impfung imstande war, einen zumindest vorübergehend wirksamen Schutz vor einer tuberkulösen Erkrankung zu verleihen. Wie aus den Untersuchungen hervorgeht, wurde bei den Geimpften die unterschiedliche natürliche Resistenz durch zusätzliche, immunisatorische Kräfte ergänzt, die allein auf die Impfung zurückzuführen sind. Dadurch waren die Vaccinierten imstande, der drei bis vier Monate dauernden

Infektion standzuhalten. Bei 10 von 19 Tuberkulin-Negativen und Nichtgeimpften dagegen reichte die natürliche Resistenz nicht aus, um das Angehen der natürlichen Infektion mit objektiv nachweisbaren Krankheitszeichen zu verhüten. Bei den restlichen 9 Fällen dieser Gruppe ist die Infektion stumm verlaufen, jedoch ebenfalls eingetreten, wie der Umschlag der Tuberkulin-Reaktion von negativ auf positiv beweist.

All die vorgehend angeführten Ergebnisse sind eindeutige Beweise dafür, dass die BCG-Vaccination einen Schutz gegen eine Tuberkulose bietet, vor allem jedoch einen Schutz vor einer Primärtuberkulose. Die Möglichkeit einer durch virulente Infektion auf natürlichem Weg (d.h. auf aerogenem bzw. enterogenem Weg verursachten) Tuberkulose wird offengelassen. In einem solchen Fall würde es sich dann um eine Reinfektion handeln, weil durch die Calmette-Impfung ein künstlicher Primärkomplex hervorgerufen wird, der dadurch entsteht, dass durch Inokulation unschädlicher lebender, boviner Tuberkelbazillen in die Haut des linken Oberarms oder des linken Oberschenkels, künstlich ein Primärherd hervorgerufen wird, der in der Regel von einer mehr oder minder deutlichen Anschwellung der regionären, axillaren Lymphknoten gefolgt ist.

Eine solche "Reinfektion" kann besonders dann auftreten, wenn der durch die Vaccination erworbene Schutz wieder absinkt.

Dauer der Immunität

Die Frage nach der Dauer der Immunität durch eine BCG-Impfung ist noch immer nicht eindeutig geklärt. Die Immunität sollte so lange anhalten, bis der Vaccinierte mit virulenten Bazillen infiziert wird. Danach geht im günstigen Fall die kürzere Zeit dauernde, schwächere, artificielle

Immunität unbemerkt in die stärkere, gewöhnlich das Leben dauernde Immunität über, die infolge der Infektion entsteht.

Es ist sehr schwer, ein klares Bild über die Dauer der Immunität zu gewinnen, denn es ist fast unmöglich, wissenschaftlich einwandfreies Material zu haben, weil im einzelnen Fall nicht mit Gewissheit die virulente Infektion nach der Impfung auszuschliessen ist, sodass die Tuberkulinempfindlichkeit - einige Jahre nach der Vaccination geprüft - von einer eingetretenen subklinischen virulenten Infektion herrühren kann. Es braucht nicht mehr durch BCG hervorgerufen zu sein.

Aus Untersuchungen von A n d e r s o n und B e l f r a g e, die BCG-geimpfte, in ansteckungsfreiem Milieu lebende Personen auf die Persistenz der lokalen Tuberkulinempfindlichkeit kontrollierten, darf mit gewisser Wahrscheinlichkeit gefolgert werden, dass die Immunität bis zu zehn Jahren fortbestehen kann.

Es scheint, als sei die Pirquet-Reaktion nach der BCG-Vaccination nicht so dauerhaft wie nach einer spontanen tuberkulösen Infektion. Sie wird aber durch Superinfektion verstärkt und stabilisiert. H e i m b e c k lässt aus diesem Grund BCG-geimpfte Kinder in Kontakt mit Tuberkulösen kommen, sobald die Pirquet-Reaktion nach der Vaccination positiv geworden ist.

In diesem Zusammenhang soll noch ein Wort gesagt werden zu der Frage der Isolierung nach BCG-Impfungen. Vaccinierte sollen nach G r i e s b a c h vor jedem tuberkulösen Kontakt sechs bis acht Wochen nach der Impfung geschützt werden, jedoch ist eine völlige Isolierung nicht durchzuführen und auch nicht notwendig. Durch völlige Isolierung würde man wohl die aerogene Infektion verhüten können, jedoch die Möglichkeit einer intestinalen Infektion durch Molke-reisprodukte immer noch offen lassen. -

Häufig wurde versucht, die lokale Hautreaktion nach der Impfung und den Stärkeausfall der Allergie nach der Impfung in Zusammenhang zu bringen. H e r t z b e r g stellte Untersuchungen an über die Bedeutung der Hautreaktion und der Allergie in Bezug auf die Dauer der positiven Tuberkulinreaktion und den Einfluss auf die nachfolgende Superinfektion. Dabei gelangte er zu folgendem Ergebnis:

- 1.) je grösser und je stärker die lokale Reaktion ist, desto höher ist die Frequenz der positiven Tuberkulinreaktion
- 2.) je grösser beide sind, desto länger hält die Allergie an
- 3.) je grösser die Lokalreaktion ist, desto grösser ist der Widerstand gegen eine tuberkulöse Infektion.

Auch Törnelli in Schweden konnte feststellen, dass Personen mit Ulcerationen an der Impfstelle meist stärker tuberkulinempfindlich sind, und dass die Tuberkulinempfindlichkeit - und damit die Immunität - länger anhält, als in einem Fall, in dem der Impfherd unansehnlich war.

Diese Untersuchungsergebnisse zeigen, dass man annähernd an der Hautreaktion nach der Impfung und an der Stärke der nachfolgenden positiven Tuberkulinreaktion etwas über die Dauer der erreichten Immunität aussagen kann.

Impfkomplikationen

Wenn von Impfkomplikationen die Rede ist, dann werden meistens zuerst abnorm starke Hautreaktionen erwähnt, die nach einer Vaccination auftreten können. Die kleinen Einschmelzungen und Eiterungen, die bei intracutaner Impfung vorkommen können, sind kaum als eine Komplikation zu betrachten, da ein geringer Grad von Ulceration zum Bild eines Impfherdes gehört und zeigt, dass die Vaccination gut angeschlagen hat. Ist die Ulceration jedoch stärker,

und entsteht sogar ein Abszess, dann deutet das meist auf eine fehlerhafte Impftechnik hin, sei es, dass statt intracutan subcutan injiziert wurde, sei es, dass unsauberes Material verwendet wurde oder dass unsteril gearbeitet wurde. In der Regel sind die Heilungen solcher Ulcerationen langwierig, wenn auch komplikationslos.

Dagegen sind die Geschwürsbildungen an einer intracutanen, gewissenhaft behandelten Injektionsstelle harmlos, da die Keime schon in einer Woche ausgestossen werden. Es kann dadurch nicht mehr zu spezifischen Gewebsveränderungen kommen.

R e g o u t und B a k k e r treten für eine chirurgische Behandlung der Impfabzesse ein. Bei einer Reihe von Fällen stellten sie fest, dass im Durchschnitt ein intern behandelter Abszess zwei bis sieben Monate zur Heilung braucht. Erfolgt jedoch eine Excision des Abszesses, der Fistel oder des Ulkus, dann tritt die Heilung schon nach vierzehn Tagen ein. Die Narbe wird gut und glatt. Die Tuberkulinreaktion wurde nach der Excision in zwei bis neun Monaten positiv.

Über eine Beobachtung, die eventuell als Nachteil der BCG-Impfung angesehen werden könnte, berichtet W ü n s c h e. Er beobachtete segmentale, sichtbare, zuerst weiche, dann derbe Schwellungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in den der Leber zugeordneten Hautsegmenten. Die Schwellung war hauptsächlich dorsal zu tasten. In einem Drittel der BCG-geimpften Fälle stellte Wünsche eine vermehrte Urobilिनogenausscheidung nach der Vaccination fest und beweist damit eine vorübergehende Belastung der Leber. Diese Symptome traten am Tag nach der Impfung auf, und sie verschwanden wieder bis zum Auftreten der Impfpustel. Sie zeigen also eine Parallelität zur Entwicklung der Abwehr. Eine Leberschädigung oder ein Bestehenbleiben der Symptome konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden.

Ernsthafter jedoch ist eine Beobachtung zu bewerten, die

von Melletier, Vislot und Magd beschrieben wurde. Bei zwei kurz nach der Geburt der BCG-geimpften Säuglingen traten röntgenologisch feststellbare pulmonale Verdichtungen und mediastinale Drüsenerkrankungen auf. Diese Veränderungen, die sehr wahrscheinlich auf die BCG-Vaccination zurückzuführen sind, waren klinisch vollständig latent. Sie veränderten sich über eine lange Beobachtungszeit nicht und beeinflussten auch nicht das normale Gedeihen der Kinder. Und so kann auch das Vorkommen dieser Komplikationen, die völlig gutartig sind, nicht als Argument gegen die BCG-Schutzimpfung dienen.

Ein oft angeführter Punkt gegen die BCG-Impfung ist das Verlorengehen eines wichtigen diagnostischen Hinweises beim Auftreten einer Tuberkulose, nämlich der Tuberkulinprobe, mit deren Hilfe eine Sicherung der Diagnose: Morbus Koch erleichtert wurde. Wie dieser "Verlust" nun ausgeglichen werden kann, bleibt noch offen. Vor allem müsste die Röntgenuntersuchung in unklaren Fällen mehr herangezogen werden. Doch vielleicht kann auch die von Antilla angegebene Methode weiterhelfen. Es ist eine quantitative Tuberkulinprobe zur Diagnose einer Tuberkulose bei Calmette-geimpften Kindern. Antilla benutzte zur Differentialdiagnose von Lungen-Hilus-Verschattungen bei BCG-vaccinierten Kindern die Mendel-Mantoux-Probe mit 0,01 mg und erhielt bei 281 BCG-geimpften, tuberkulosefreien Kindern in fast 100% negative Resultate, während tuberkulöse Kinder zu 90 % positiv reagierten.

Heesen hat sich ebenfalls der Frage nach einem brauchbaren diagnostischen Hilfsmittel zugewandt, wenn die Tuberkulinprobe nach einer Impfung ihren spezifischen Wert als Indikator der natürlichen Infektion verloren hat. Er ist dabei auf das Tebeprotin gestossen das Toennies entwickelt hat. In der Heilstätte Maria Grünewald sowie in einer grossen Tuberkulose-Pflege wurden systematisch Versuche angestellt und ermittelt, dass das Tebeprotin bei in-

tracutaner Anwendung als Diagnosticum brauchbar zu sein scheint. Dabei legt man zwei Quaddeln in der Haut der Beuge-seite des Vorderarms an, und zwar eine Quaddel mit 0,1 ccm der Lösung II und eine Quaddel mit 0,1 ccm der Lösung III. Man kann die beiden Quaddeln am gleichen Vorderarm anlegen, wobei man die schwächere Lösung distal und die stärkere proximal in einer Entfernung von mindestens zehn cm injiziert. 0,1 ccm der Tebeprotin-Verdünnung II (= 1/1000 mg reine Substanz) enthalten 10 Tuberkulin-Einheiten und 0,1 ccm der Tebeprotin-Verdünnung III (= 1/10000 mg reine Substanz) enthalten eine Tuberkulin-Einheit.

Das Resultat der Intracutanprobe wird nach 48 Stunden abgelesen. Die positive Reaktion zeigt sich in einer lebhaften und gleichmässigen Rötung und einer deutlichen Infiltration von meist zwei bis drei cm Durchmesser. Bei negativer Reaktion entsteht weder Rötung noch Infiltrat. Unbedingt zuverlässig ist das Tebeprotin-Diagnosticum aber nur bei den exsudativen Formen, die bei Stärke II dieser Probe immer positiv reagieren. Die produktiven Formen zeigten keine einheitlichen Reaktionen, sodass darüber noch kein sicheres Urteil abgegeben werden kann (von Kempfen, Kleinschmidt).

Auch R u z i c z k a bemühte sich um ein diagnostisches Hilfsmittel. Er verwendet die Pirquetprobe, die er vergleichend am Unterarm mit Alttuberkulin und daneben mit BCG-Tuberkulin durchführt. Während die Schwellung bei den an aktiver Tuberkulose Erkrankten auf beide Tuberkuline deutlich rot bis dunkelrot, infiltriert und öfters blasig ist, sind beide Reaktionen nach der BCG-Impfung blassrot, gelblich, bräunlich und sehen nicht so frisch und infiltriert aus. Es ist dabei auch ein Unterschied im Ablauf der Reaktionen zu beobachten. Sie erreichen bei Calmette-Geimpften etwas früher ihren Höhepunkt, die Reaktionen auf Alttuberkulin klingen früher ab als auf BCG-Tuberkulin und beide wieder früher als die Rötung und Schwellung bei den aktiv an Tuberkulose Erkrankten. Bei diesen bleibt nach Abklingen der Tu-

berkulin, Proben oft Pigmentierung zurück, während sie bei BCG-Geimpften gering ist oder nicht auftritt.

Mit Griesbach darf aus der Summe der praktischen Erfahrungen der Schluss gezogen werden, dass die BCG-Impfung von allen aktiven Immunisierungsmethoden diejenige ist, die zahlenmäßig die wenigsten Komplikationen und die geringste Gefährlichkeit bietet. Komplikationen dürften um so eher vermeidbar sein, je mehr man von Massenimpfungen übergeht zu gezielten Impfungen bestimmter Landstriche. Griesbach schlägt bei allen Säuglingen im 1. Trimenon eine Vaccination vor und eine Wiederholung im 6. Lebensjahr, - eventuell dann noch einmal bei der Schulentlassung.

Eine noch immer sehr umstrittene Frage ist es, ob durch eine BCG-Vaccination bei einem Mantoux-Positiven oder bei einem Infizierten, der sich noch in der praeallergischen Phase befindet, eine Aktivierung des schon vorhandenen Herdes auftreten kann. In diesem Punkt herrschen noch heute sehr verschiedene Meinungen:

V a n D e i n s e vertritt den Standpunkt, dass alle Personen, die auf 10 TE negativ reagieren, sowie schwach allergisch Reagierende, die auf 100 TE nur ganz schwach ansprechen, ohne Gefahr geimpft werden können. Bisher ist kein Fall bekannt geworden, in dem eine schon vorhandene und nachgewiesene Tuberkulose aktiviert worden wäre. In Algier zum Beispiel wird seit Jahren ohne vorherige Tuberkulintestung ohne Nachteil geimpft. Dabei werden die natürlich Infizierten durch ihre beschleunigte Lokalreaktion ermittelt. Eine beschleunigte Lokalreaktion kann auch nach Revaccination auftreten, und zwar ist das auch dann möglich, wenn eine Tuberkulinallergie nicht mehr nachweisbar ist.

Impfungen in der sogenannten negativen Phase, das heisst also zwischen tuberkulöser Infektion und Auftreten der Allergie, werden noch heftig diskutiert. Skandinavische Erfahrungen zeigen, dass, wenn ein zufällig bereits auf natür-

liche Weise Infizierter zusätzlich nach Calmette geimpft wird, die Erkrankung genauso zu sein pflegt, wie bei Menschen, die nicht nach Calmette geimpft wurden. Höchstens kann die lokale Reaktion an der Impfstelle stärker ausfallen, was aber durchaus als ein Vorteil, nämlich als eine intensivere Allergisierung zu bewerten ist. In vielen Versuchen konnte schon gezeigt werden, dass eine Vaccination in der praeallergischen Phase oder sogar bei Tuberkulin-Positiven vorgenommen werden kann, ohne dass die Gefahr einer Schädigung besteht. An Hand einer Reihe von Meerschweinchenversuchen konnte lediglich eine gewisse ungünstige Beeinflussung bei ausgedehnten schweren Tuberkulosen festgestellt werden. C r e c e l i u s berichtet aus seiner jahrelangen Erfahrung, dass eine Verschlimmerung einer aktiven Tuberkulose weder bei intracutaner Einbringung von virulenten Tuberkelbazillen, noch durch BCG-Keime beobachtet werden konnte.

Trotzdem hört man von Zeit zu Zeit, dass nach Calmette-Impfungen einmal eine aktive Tuberkulose auftritt. Durch gewissenhafte Untersuchungen kann in vielen dieser Fälle eine Reaktivierung einer schon bestehenden Tuberkulose ausgeschlossen werden, und es kann der Beweis geführt werden, dass die Impfung in der praeallergischen Phase vorgenommen wurde.

So berichtet L a c r o i x über einen fieberhaften Zustand mit Hilusdrüenschwellung, der einige Tage nach einer BCG-Impfung auftrat. Es war eine intradermale Applikation von BCG durchgeführt worden, am dritten Tag trat ein "Impfukus" auf, am fünften Tag Fieber und eine Paratrachealdrüenschwellung rechts. Durch kulturelle Untersuchung konnte eine Entzündung durch BCG ausgeschlossen werden. Auf Grund der langsamen Reaktion des BCG ist es auch unmöglich, dass schon nach drei Tagen ein spezifisches Ulkus auftritt. Dagegen wird eine Beschleunigung der Entwicklung des allergischen Zustands bei dem vorher tuberkulin-negativen Kind und eine Aktivierung der vor der Impfung doch schon vorhandenen Tuberkulose in der

negativen Phase angenommen.

Auch die Autoren Rother und Vogt glaubten die Frage nach der Tbc-Aktivierung durch Schutzimpfung in einem Fall bejahen zu müssen. Sie beobachteten die Erkrankung eines vierzehnjährigen Jungen nach einer BCG-Vaccination. Bei dem Kind trat eine Miliartuberkulose mit tödlicher Meningitis tuberculosa auf. Der verimpfte BCG-Stamm konnte als Quelle ausgeschlossen werden. Es handelte sich vielmehr um einen typischen tuberkulösen Primärkomplex durch den Typus humanus mit nachfolgender Generalisierung. Die Primärinfektion erfolgte demnach vor der Vaccination. Dabei erhebt sich nun die Frage, ob die Generalisierung durch die der Impfung folgenden prae-allergischen Phase ausgelöst oder begünstigt wurde, oder ob auch hier die Vaccination in der negativen Phase der virulenten Infektion durchgeführt worden war.

G r i e s b a c h berichtet von einem Säugling, der nach einer lege artis durchgeführten BCG-Schutzimpfung in kurzer Zeit an einer Miliartuberkulose zum Tode kam. Es lag nahe, diesen Unglücksfall der Impfung selbst zur Last zu legen. Die eingehenden Untersuchungen ergaben aber einerseits, dass der Tod des Säuglings durch Tuberkelbazillen des Typus humanus verursacht worden war, andererseits konnte auch einwandfrei festgestellt werden, dass das Kind etwa vier Wochen vor der Impfung mit dem offentuberkulösen Vater in Kontakt gebracht worden war.

Einen anderen Fall beschreiben Flesch-Thebesius und Lauche. Bei einem Moro- und Mantoux-negativen 10jährigem Jungen wurde eine Calmette-Impfung durchgeführt. Der Junge hat bestimmt nie rohe Milch getrunken. Durch diese Feststellung allein ist jedoch eine bovine Infektion noch nicht auszuschliessen, da nicht bekannt ist, ob auch nie Quark, Sahne oder ähnliche Nahrungsmittel genossen wurden. Drei Wochen nach der Vaccination trat eine geringe lokale Reaktion an der Impfstelle auf, gleichzeitig erkrankte das Kind unter grippösen Erschei-

nungen mit Schmerzen im rechten Unterbauch. Bei der Appendektomie war die Appendix o.B. und daneben fand sich ein Drüsenpaket im Mesenterium. Die histologische Untersuchung des Lymphknotens zeigte epitheloidzellige Granulome mit einzelnen Riesenzellen vom Langhansschen Typ. Nur einzelne Tuberkelbazillen waren nachweisbar. Nach dem histologischen Bild ist eine massive Infektion auszuschliessen, ebenso eine sekundär infizierte Lymphknotentuberkulose. Wahrscheinlich handelt es sich um eine hyperergische Fernreaktion, die an einem in der Entwicklung begriffenen mesenterialen Primäraffekt aufgetreten ist.

Auch von Wallgren in Stockholm sind vier Fälle von tödlich verlaufenden BCG-Impfungen referiert worden. Es handelte sich um Kinder mit stark herabgesetzter Widerstandskraft, die wahrscheinlich der ersten Infektion mit Tuberkulose erlegen wären. Trotzdem bezeichnet Wallgren die BCG-Impfung als doch nicht völlig harmlos, da ausser grösseren Ulcera und Abszessen in letzter Zeit fortschreitende Tuberkulosen, die man auf die Impfung zurückführen muss, bekannt geworden sind. Er nimmt an, dass es sich in diesen Fällen wahrscheinlich um eine verminderte Resistenz gegenüber den BCG-Erregern bei diesen Menschen handelt.

W a s z - H ö c k e r t befasste sich mit der Frage, ob Vaccinationen den Lauf von latenten Infektionen und Infektionen in der Inkubationszeit beeinflussen. Er berichtet über zehn Patienten einer Kinderklinik in Helsinki, die vor der Vaccination untersucht und für gesund befunden wurden. Am Tag nach der Impfung (es handelte sich um BCG-, Diphtherieschutz- und Keuchhustenschutz-Impfungen) hatten die Kinder Fieber, oft verbunden mit meningitischen Symptomen. Vier der Patienten starben an tuberkulöser Meningitis, einer erkrankte an einer Influenza-Meningitis und die restlichen fünf an Infektionen unklarer Etiologie und von langer Krankheitsdauer.

Der Autor erklärt das Phaenomen folgendermassen: Im Organismus sind konkurrierende immunisierende Kräfte aktiv. In verschiedenen Fällen wirkt die Vaccina als unspezifischer Reiz, die Immunität erwacht und die latente Infektion kann ausbrechen.

Um solche und ähnliche Zwischenfälle zu vermeiden, fordern Kleinschmidt und Prigge zusätzliche Sicherungen bei der Calmette-Impfung. Sie empfehlen eine Röntgen-Untersuchung vor jeder Impfung, um eine noch in der Inkubation befindliche Tuberkulose, die noch tuberkulin-negativ reagiert, auszuschliessen. Das soll sowohl wegen der Gefahr einer Aktivierung, als auch deswegen geschehen, weil in jedem Fall die unangenehme Möglichkeit einer tuberkulösen Erkrankung exogener Infektion in der praeallergischen Phase besteht, die dann von den Betroffenen immer auf die Impfung zurückgeführt wird. Als zusätzliche Sicherung fordern Prigge und Kleinschmidt noch, den Impfstoff aus Einzelkulturen des BCG herzustellen.

Bei tuberkulösen Infektionen während der Inkubation der Calmette-Impfung übt die Vaccination keinen provozierenden Einfluss auf die virulente Infektion aus. Sie kann aber auch nicht vor der virulenten Infektion schützen und vermag ihr nicht entgegenzuwirken.

Wallgren nimmt in letzter Zeit Abstand von BCG-Massenimpfungen in Schweden. Der Grund dafür ist nicht allein darin zu suchen, dass Impfkomplikationen auftraten und er die Impfung als doch nicht völlig harmlos bezeichnet, sondern auch darin, dass die Tuberkulose in Schweden so weit zurückgegangen ist, dass Massenimpfungen nicht mehr notwendig sind. Wallgren tritt aber nach wie vor für die Vaccination tuberkulosegefährdeter Säuglinge ein (zitiert nach Fanconi). Fanconi vertritt die Auffassung, dass BCG-Schutzimpfungen in tuberkulosedurchseuchten Ländern notwendig sind, und zwar empfiehlt er die Impfung der Säuglinge gleich nach der Geburt, sonst im Kleinkindesalter.

Die Diagnose einer generalisierten BCG-Tuberkulose in den vier nordischen Fällen wurde von Van Deinse kürzlich stark bezweifelt, indem er die Möglichkeit des Vorliegens von andersartigen pathogenen, säurefesten Erregern in den vorliegenden Krankheitsbildern diskutiert.

Auswertung der 1949/50 in Rheinhessen
durchgeführten BCG-Impfungen

Es ist in Deutschland noch kein nennenswerter Abfall der Tuberkulose-Erkrankungsfälle zu verzeichnen. Der letzte Weltkrieg und besonders die Nachkriegszeit boten alle Voraussetzungen für die Weiterverbreitung einer Tuberkulose. Vor allem spielte die Wohnungsnot eine Rolle, die verursacht war durch die Zerstörungen und gesteigert wurde durch die grossen Zuwanderungen. Zu dem Wohnungselend kamen Mangel an Heizmaterial und der Hunger, ebenso die zersetzte Moral, die Desorganisation der gesamten öffentlichen Apparatur, fehlende Mittel und Geldmangel.

Die Sozialhygiene wurde in jener Zeit in einen katastrophalen Zustand versetzt, und man verfolgte bei uns mit grösster Sorge seit 1945 das rapide Ansteigen der Tuberkulose. Die altbewährten Mittel unserer Tuberkulosebekämpfung wie Isolierung, rechtzeitige Heilstätteneinweisung, ausreichende Fürsorge und zweckmässige Ernährung fehlten nahezu vollständig. Die Forschung über bakterientötende oder bakterienschädigende Mittel war noch nicht so weit gediehen, dass es gelang, den Erreger im Körper zu vernichten, und unsere wirtschaftliche Notlage erlaubte es uns nicht, die in der übrigen Welt neu entwickelten Präparate einzuführen.

Heute sind diese Mißstände behoben, und wir leben wieder in geordneten Verhältnissen. Obwohl die Mortalität inzwischen deutlich vermindert ist, so ist doch die Zahl der Neuerkrankungen an Tuberkulose noch nicht wesentlich zurückgegangen.

Die bisherigen Massnahmen zur Bekämpfung der Tuberkulose scheinen nicht genügend wirksam zu sein. Selbst die Steigerung unserer therapeutischen Erfolge hat noch keinen sichtbaren Erfolg gebracht. Die neuesten Heilmittel haben sich in der kurzen Zeit zwar bewährt, jedoch ist die Erfahrung darüber zu neu, um daraus Schlüsse über den Rückgang des Morbus Koch schliessen zu können. Die Zahl der offenen Fälle ist noch immer hoch, was ja auch der hohe Anfall unbekannter, offener Tuberkulose bei Schirmbild- und sonstigen Untersuchungen beweist. Die Durchseuchung der Kinder und Jugendlichen lag 1952 um 20% höher bei uns als in den skandinavischen Ländern, in denen seit Jahren BCG-Impfungen durchgeführt werden. Nach den neuesten Statistiken ist das Verhältnis noch viel grösser geworden, sodass die Durchseuchung bei uns jetzt etwa um 80-90 % höher liegt als in Skandinavien.

In der äusserst schwierigen Situation der Nachkriegszeit kam uns das Rote Kreuz der skandinavischen Länder zu Hilfe, indem es uns das Angebot machte, BCG-Schutzimpfungen in Deutschland durchzuführen. Da in Deutschland jede Erfahrung über die Vaccination am Menschen fehlte, und da für uns die ausländische Literatur in dieser Zeit kaum zugänglich war, fanden zuerst ausführliche Diskussionen über die Probleme der Calmette-Impfung, über die Bedeutung der praeallergischen Phase, der Isolierung der Impflinge und über die Impfschäden statt. Die Mehrzahl der deutschen Sachverständigen stellte sich schliesslich positiv zur Durchführung der BCG-Schutzimpfung.

Nach den Erfahrungen in den anderen Ländern Europas wurde dann ein Impfplan aufgestellt. Die Impfung wurde in jeweils drei Terminen durchgeführt:

- 1.Termin: Die eigentliche Impfkation begann mit der ersten Tuberkulinprobe, mit der Moro-Pflasterprobe. Der Tuberkulingehalt dieser Probe entspricht dabei ungefähr 8 Tuberkulineinheiten. 1 TE = 1/100 mg Tuberkulin.
- 2.Termin: Nach drei Tagen erfolgte die Ablesung der Pfla-

sterprobe. Sie gilt als positiv, wenn die Bläschenzahl drei bis vier Effloreszenzen beträgt. Im Zweifelsfall und bei tuberkulin-negativem Ausfall erfolgt die zweite Tuberkulinprobe die Intracutanprobe nach Mendel-Mantoux mit 33 TE.

3. Termin: Beide Tuberkulinproben wurden nachgesehen. Bei Tuberkulinnegativen erfolgte die BCG-Schutzimpfung mit 0,1 ccm intracutan injiziertem BCG-Impfstoff.

Um einen genauen Überblick über die Impfung zu erhalten, wurde für jedes für die Vaccination in Frage kommende Kind eine Impfkarteikarte ausgestellt, die nach beendigter Impfaktion bei den zuständigen Gesundheitsämtern deponiert wurden. Auf den Karten wurde jeweils die Pflasterprobe, sowie ihr Resultat, die Mantoux-Probe und ihr Ausfall, sowie schliesslich die Impfung selbst eingetragen.

Die Nachschau, die von deutschem Personal durchgeführt wurde, erfolgte 10-12 Wochen nach der stattgefundenen Impfung. Es wurden wieder drei Termine angesetzt. Zunächst wurde die Pflasterprobe, und wenn diese negativ ausfiel, die Mendel-Matoux-Probe vorgenommen. Kinder, die auf beide Proben negativ reagierten, wurden gesondert aufgeführt, und für diejenigen, die vorher schon tuberkulin-positiv waren, wurden Schirmbildreihenuntersuchungen angesetzt.

In Rheinhessen war es das Schwedische Rote Kreuz, das in den Jahren 1949/50 BCG-Schutzimpfungen durchführte. Das Endergebnis lautete damals in den Volks- und Oberschulen bei den 7- bis 14-jährigen wie folgt:

	Gesamtzahl der Schüler	Nicht BCG-Geimpfte	Moro - Positive	Mantoux - Positive	Gesamtzahl der Tuberkulin-Positiven	BCG - Geimpfte
Stadt Mainz	9237	2719	2946	684	3630	2888
Land Mainz	7766	1017	3217	625	3842	2907
Alzey	7293	7293	1167	526	2836	3290
Bingen	8088	1478	2436	1007	3443	3167
Stadt Worms	6392	994	1731	432	2163	3235
Land Worms	5350	549	1646	312	1958	2843
zusammen	44126	7924	14286	3586	17872	18330
in Prozent		17,9%	32,4%	8,1%	40,5%	41,5%

Sechs Jahre nach Abschluss dieser Impfung wurden nun alle Neuerkrankungsfälle an Tuberkulose, die bei den damals vaccinierten Jahrgängen 1935-1942 auftraten, erfasst. Es handelt sich dabei nur um die bei den Gesundheitsämtern geführten und in Überwachung stehenden Tuberkulosekranken. An Hand der während der Impfung für jedes Kind ausgestellten Impfkarteikarte konnte genau festgestellt werden, ob die jetzt neu Erkrankten geimpft worden waren, ob sie schon bei der Vorprobe Moro- oder Mantoux-positiv waren, oder ob sie aus irgendeinem Grund von der Impfung ausgeschlossen wurden, sei es, dass sie in jener Zeit krank waren, oder dass die Vaccination verweigert wurde. Es ist dabei noch zu ergänzen, dass diejenigen BCG-Geimpften, die bei der Nachtestung negativ reagierten, unter der Rubrik der Nichtgeimpften aufgeführt sind, da sie jenen gleichzusetzen sind.

In den nachfolgenden Tabellen sind die Neuerkrankungsfälle der Jahre 1950-1955, die bei den Gesundheitsämtern in Überwachung stehen, zusammengestellt. Es ist daraus gleichzeitig die genauere Diagnose der Erkrankten zu ersehen. Sie ist mit einer

Zahl gekennzeichnet, - entsprechend den Zahlen des Formblattes für Tuberkulose-Berichte des Statistischen Landesamtes Rheinland-Pfalz in Bad-Ems:

- I/1 offen bakteriologisch (ansteckende Tbc der Atmungsorgane mit Bazillennachweis)
- I/2 offen klinisch (ansteckende Tbc der Atmungsorgane ohne Bazillennachweis)
- I/3 aktiv geschlossen (nicht ansteckende aktive Tbc der Atmungsorgane)
- I/4 sonstige Tuberkulose (aktive Tbc anderer Organe wie Knochen- und Gelenk-Tbc, Drüsen-Tbc, Haut-Tbc, Meningitis-Tbc u.a.)

Die nachstehenden Tabellen zeigen eindeutig eine geringere Morbidität bei den Vaccinierten als bei den Nichtgeimpften. Dass die Erkrankungsziffern im Jahr 1950 bedeutend niedriger liegen als in den folgenden Jahren, findet seine Ursache wohl darin, dass die Impfungen zum grössten Teil erst nach dem ersten Vierteljahr 1950 abgeschlossen waren und deshalb zu einer genauen Testung nur die im zweiten Halbjahr 1950 Neuerkrankten erfasst wurden.

M a i n z - S t a d t

Jahr der Erkran- kung	Diagnose	nicht geimpfte Kinder	Mantoux- positive Kinder	BCG- geimpfte Kinder
1950	I/1+2	2	-	-
	I/3	5	-	-
	I/4	6	3	-
1951	I/1+2	3	-	-
	I/3	11	3	-
	I/4	4	3	-
1952	I/1+2	1	-	-
	I/3	9	2	1
	I/4	3	2	-
1953	I/1+2	-	-	-
	I/3	3	2	-
	I/4	2	-	-
1954	I/1+2	1	1	-
	I/3	5	4	2
	I/4	3	4	-
1955	I/1+2	1	1	-
	I/3	5	3	-
	I/4	1	2	1
zusammen		65 = 65,7%	30 = 30,3%	4 = 4,0%
davon zu Gruppe	I/1+2	8	2	-
	I/3	38	14	3
	I/4	19	14	1

M a i n z - L a n d

Jahr der Erkran- kung	Diagnose	nicht geimpfte Kinder	Mantoux- positive Kinder	BCG- geimpfte Kinder
1950	I/1+2	-	1	-
	I/3	-	3	-
	I/4	-	5	1
1951	I/1+2	-	-	-
	I/3	3	1	-
	I/4	2	1	-
1952	I/1+2	1	1	-
	I/3	3	2	-
	I/4	5	2	-
1953	I/1+2	-	-	-
	I/3	5	1	-
	I/4	1	1	-
1954	I/1+2	-	1	-
	I/3	4	2	1
	I/4	3	2	1
1955	I/1+2	1	-	-
	I/3	3	2	1
	I/4	4	1	-
zusammen		35 = 53,9%	26 = 40,0%	4 = 6,1%
davon zu	I/1+2	2	3	-
Gruppe	I/3	18	11	2
	I/4	15	12	2

A l z e y

Jahr der Erkran- kung	Diagnose	nicht geimpfte Kinder	Mantoux- positive Kinder	BCG- geimpfte Kinder
1950	I/1+2	1	1	-
	I/3	1	2	-
	I/4	1	-	-
1951	I/1+2	3	1	-
	I/3	9	3	1
	I/4	3	2	-
1952	I/1+2	1	1	-
	I/3	8	1	-
	I/4	1	-	-
1953	I/1+2	6	-	-
	I/3	4	2	1
	I/4	1	1	-
1954	I/1+2	2	-	-
	I/3	5	1	-
	I/4	3	1	-
1955	I/1+2	2	-	-
	I/3	2	1	-
	I/4	-	1	-
zusammen		53 = 72,7%	18 = 24,6%	2 = 2,7%
davon zu	I/1+2	15	3	-
Gruppe	I/3	29	10	2
	I/4	9	15	-

B i n g e n

Jahr der Erkran- kung	Diagnose	nicht geimpfte Kinder	Mantoux- positive Kinder	BCG- geimpfte Kinder
1950	I/1+2	2	-	-
	I/3	4	-	-
	I/4	-	2	-
1951	I/1+2	-	1	-
	I/3	2	3	-
	I/4	1	-	-
1952	I/1+2	1	1	-
	I/3	5	1	-
	I/4	2	4	-
1953	I/1+2	3	2	-
	I/3	1	3	-
	I/4	1	-	-
1954	I/1+2	5	-	-
	I/3	3	3	1
	I/4	2	-	-
1955	I/1+2	1	-	-
	I/3	3	-	-
	I/4	1	-	-
zusammen		37 = 63,9%	20 = 34,4%	1 = 1,7%
davon zu	I/1+2	12	4	-
Gruppe	I/3	18	10	1
	I/4	7	6	-

W o r m s - S t a d t

Jahr der Erkran- kung	Diagnose	nicht geimpfte Kinder	Mantoux- positive Kinder	BCG- geimpfte Kinder
1950	I/1+2	-	-	-
	I/3	3	-	-
	I/4	-	-	-
1951	I/1+2	2	-	-
	I/3	1	-	1
	I/4	-	-	2
1952	I/1+2	-	1	-
	I/3	3	1	-
	I/4	1	-	-
1953	I/1+2	3	-	-
	I/3	3	-	-
	I/4	1	1	-
1954	I/1+2	3	-	-
	I/3	4	-	1
	I/4	2	-	-
1955	I/1+2	1	-	-
	I/3	3	-	1
	I/4	1	2	1
Zusammen		31 = 77,5%	5 = 11,9%	6 = 14,3%
davon zu	I/1+2	9	1	-
Gruppe	I/3	17	1	3
	I/4	5	3	3

W o r m s - L a n d

Jahr der Erkran- kung	Diagnose	nicht geimpfte Kinder	Mantoux- positive Kinder	BCG- geimpfte Kinder
1950	I/1+2	-	-	-
	I/3	-	-	-
	I/4	-	-	-
1951	I/1+2	2	-	-
	I/3	-	-	1
	I/4	-	-	1
1952	I/1+2	1	-	-
	I/3	3	-	-
	I/4	1	-	-
1953	I/1+2	3	-	-
	I/3	1	-	-
	I/4	-	1	-
1954	I/1+2	2	-	-
	I/3	1	-	-
	I/4	2	-	-
1955	I/1+2	1	-	-
	I/3	2	-	2
	I/4	1	2	1
zusammen		20 = 71,4%	3 = 10,7%	5 = 17,9%
davon zu	I/1+2	9	-	-
Gruppe	I/3	7	-	3
	I/4	4	3	2

Eine noch bessere Übersicht bietet eine zusammenfassende Statistik über alle Neuerkrankungen in den letzten sechs Jahren (1950-1955). Das Verhältnis der Erkrankungen in der Gruppe der Vaccinierten zu der Gruppe der Nichtvaccinierten tuberkulin-negativen Kinder verhält sich demnach wie 1 : 25, wie aus den nachfolgenden Tabellen zu ersehen ist.

Nicht BCG-geimpfte Kinder

	Gesamtzahl	davon erkrankt	in %
Mainz-Stadt	2719	65	2,39%
Mainz-Land	1017	35	3,43%
Alzey	1167	53	4,37%
Bingen	1478	37	2,5 %
Worms-Stadt	994	31	3,12%
Worms-Land	549	20	3,63%
zusammen	7924	241	3,04%

Tuberkulin-positive Kinder

	Gesamtzahl	davon erkrankt	in %
Mainz-Stadt	3630	30	0,82%
Mainz-Land	3842	26	0.67%
Alzey	2836	18	0.63%
Bingen	3443	20	0.58%
Worms-Stadt	2163	5	0.23%
Worms-Land	1958	3	0.15%
zusammen	17872	102	0.57%

BCG-geimpfte Kinder

	Gesamtzahl	davon erkrankt	in %
Mainz-Stadt	2888	4	0,13 %
Mainz-Land	2907	4	0,13 %
Alzey	3290	2	0,06 %
Bingen	3167	1	0,03 %
Worms-Stadt	3235	6	0,09 %
Worms-Land	2843	5	0,17 %
zusammen	18330	22	0,12 %

Betrachtet man nun die Diagnosen in den einzelnen Gruppen, dann fällt auf, dass bei den Calmette-Geimpften nicht eine offene Tuberkulose zu finden ist. Meist handelt es sich dagegen um I/3 - und I/4 - Fälle, das heisst also um nicht ansteckende aktive Tuberkulose der Atmungsorgane und um sonstige aktive Tuberkulosen anderer Organe.

In Rheinhessen beträgt die Zahl der Erkrankungsfälle in den Jahren 1950-1955 in den einzelnen Gruppen - nach Diagnosen geordnet - wie folgt:

Diagnose	I/1+2	I/3	I/4
Nichtgeimpfte	55	127	59
Mantoux-Positive	13	46	43
BCG-Geimpfte	-	14	8

Diese Zahlen zeigen einen eindrucksvollen Erfolg der BCG-Schutzimpfung.

Wenn man die Diagnosen der trotz der BCG-Vaccination Erkrankten betrachtet, dann fällt auf, dass nicht eine Meningitis tuberculosa darunter zu finden ist. Es handelt sich dabei fast durchweg um Fälle, die nicht ansteckungs-

fähig sind und leicht zur Ausheilung neigen:

- 8 Hilusdrüsentuberkulosen
- 3 Halsdrüsentuberkulosen
- 4 tuberkulöse Pleuritiden
- 2 Peritonealdrüsentuberkulosen
- 2 Lungentuberkulosen
- 2 Wirbeltuberkulosen
- 1 Gelenktuberkulose.

Demgegenüber stehen in der gleichen Zeit und in dem gleichen Bezirk folgende Erkrankungen unter den nichtgeimpften Kindern:

- 12 bakteriologisch offene Lungentuberkulosen
- 43 klinisch offene Lungentuberkulosen
- 127 aktive, geschlossene Lungentuberkulosen
(Hilusdrüsen-tbc und Tbc.Pleuritis)
- 21 Knochen- und Gelenktuberkulosen
- 19 Peritonealdrüsentuberkulosen
- 13 Halsdrüsentuberkulosen
- 4 Tbc-Meningitiden
- 2 Hauttuberkulosen

Zusammenfassung

1921 veröffentlichten Calmette und Guérin die ersten Ergebnisse ihrer Forschungen über die Tuberkulose-Schutzimpfung mit dem Bacillus Calmette-Guérin, der damals nur oral verabreicht wurde. Diese Methode tritt heute immer mehr in den Hintergrund, ebenso die subcutane, intramuskuläre, die jedoch beide in verschiedenen Ländern noch angewandt werden. Methode der Wahl bei der BCG-Schutzimpfung, die heute in fast allen Ländern der Erde durchgeführt wird, ist die intracutane Methode, bei welcher die wenigsten Impulcera beobachtet werden. In jüngster Zeit wurden auch Versuche mit der Inhalationsmethode gemacht, wobei mit einem Aerosol-Apparat BCG-Aerosol inhaliert wird.

Das Wesen der Tuberkulose-Schutzimpfung wurde dahingehend definiert, dass der Organismus durch den Primärkomplex der Vaccination gegen biologisch wirksame Antigene der Tuberkelbazillen umgestimmt wird und zur Antikörperbildung angeregt wird. Es wird eine vorteilhaftere immunbiologische Situation erworben.

Gatel und Daelen sehen das Wesen des spezifischen Tuberkulose-schutzes nicht in der Bildung von Antikörpern, sondern in der Bildung von Epitheloidzellen oder Tuberkulocyten, die nach dem ersten Eindringen von Tuberkelbazillen in den Körper von histiocytären und Gefäßwandzellen an dem Ort der Infektion gebildet werden.

Bei neuesten Forschungen kam man zu der Annahme, dass von der Stelle der ersten Tuberkelbildung aus alle histiocytären und Gefäßwandzellen mobilisiert werden, um bei evtl. später nochmals erfolgreichem Einwirken des Tuberkelbazillenreizes mit Epitheloidzellen zu reagieren. Dadurch befindet sich der Organismus in einem Zustand, für den Pirquet die Bezeichnung Allergie prägte.

Die BCG-Schutzimpfung verhindert in der Regel das Entstehen

einer ernststen Primärtuberkulose und kann in vielen Fällen die Entwicklung derselben zu einer progredienten Tuberkulose entgegenwirken. Die Wirksamkeit der Calmette-Impfung bezieht sich vor allem auf den Zeichenkreis der Primärtuberkulose und der postprimären Tuberkulosemanifestationen.

BCG-Impfungen sind am wichtigsten bei tuberkulin-negativen Erwachsenen und bei Säuglingen, die noch keine Widerstandskraft haben. In jedem Lebensalter kann die Vaccination ohne Schaden durchgeführt werden.

Uvstedt empfiehlt, bei jedem sogenannten Impfversager genau alle Möglichkeiten zu prüfen, die einen Zusammenhang zwischen Erkrankung und Vaccination sicherstellen, damit nicht die BCG-Vaccination dafür verantwortlich gemacht werden kann. Echte Impfversager sind sehr selten. An Beispielen wird veranschaulicht, wie gering die Morbidität bei den Vaccinierten gegenüber den Nichtvaccinierten ist.

Die Dauer der Immunität scheint um so länger zu sein, je grösser die lokale Hautreaktion ist. Im allgemeinen soll der Vaccinationsschutz so lange halten, bis die artifizielle Immunität in die stärkere, gewöhnlich das Leben dauernde Infektionsimmunität übergeht.

In vereinzeltten Fällen musste die Frage nach der Möglichkeit einer Aktivierung nach BCG-Vaccination oder nach einer schädlichen Fernwirkung bejaht werden. Weil immer die Möglichkeit einer tuberkulösen Infektion vor einer Schutzimpfung besteht, fordern Prigge und Kleinschmidt als zusätzliche Sicherung Röntgenuntersuchungen vor den Vaccinationen, damit eine in der Inkubation befindliche Tuberkulose ausgeschlossen werden kann, die von den Betroffenen doch auf die Calmette-Impfung zurückgeführt werden würde.

Die Auswertungen der BCG-Impfungen in Rheinhessen von 1949 und 1950 zeigen in den folgenden Jahren bis 1955 ein Morbiditätsverhältnis zwischen Vaccinierten und Nichtvaccinierten wie
1 : 25.

Auf der ganzen Welt wurden bisher 100 Millionen BCG-Impfungen durchgeführt. Die Calmette-Impfung füllt eine Lücke aus im Kampf gegen die Tuberkulose und ist deshalb eine wertvolle Unterstützung in der rationellen Antituberkulosearbeit.

Literaturverzeichnis

- Anderson : s.Weitzel, Angewandte Chemie 1948 Nr.10
- Antilla : Nordisk.Medic.41 (1949) 854, ref.v.Wiese:
Tbc.-Arzt 5/51
- Aronson : Bull.Hyg.Brit.23 (1948) 678
- Aronson u.
Palmer : BCG-Vacc. among American Indians. Publ.Health
Reports, June 4, 1946
- Bessau : Klin.Wo Schr.1925, 337 u.385
- Birkhaug : BCG-Vacc. in Scandinavia
- Breu : Med.Klinik 45 (1950), 36: 1129
- Brocard : Presse méd.61 (1953), 48: 1013
- Catel : Vorlesungen üb.d.Tuberk.d.Kindes u.d.Jugendlichen,
Verlag Thieme, Stuttgart, 1950
- Catel u.
Daelen : Beitr.Klin.Tub.1950/102, 531
- Catel, Kill,
Dahlström : Tagg.d.Nordd.Tub.Ges.Hamburg, Tbk.-Arzt 10/55
- Catel u.
Schmidt : Dtsch.Med.Wo Schr.1950/35: 1140
- Creelius : Dtsch.Ges.Wesen 7 (1951), 199
- Dahlström u.
Difs. : Act.Tub.Scand.Suppl.XXVII
- Van Deinse : 2.Tagg.d.Oesterr.Tub.Ges. u. 5.Kongr.d.Süddeutsch.
Tub.Ges.in Innsbruck 14.-17.Mai 1953
- Fanconi : Dtsch.Med.Wo Schr.81, S.7 u.91 (1956)
- Griesbach : Tuberkulose-Bekämpfung (Thieme 1948)
Tub.Arzt 1949/6,
Die BCG-Schutzimpfung, 1954, Thieme, Stuttgart
Ärztl.Prax.1950/2
Klin. u. Prax. 1946, 5: 72/73
- Heesen : Zeitschr.für Tub.101 (1952), Heft 1-2
- Heimbeck : Schw.Z.Tbk.VI (1949), 4: 209
- Hein : Beitr.Klin.Tbk. 104 (1950), 2: 107
- Henkel : Persönl.Mitteilungen
- Hertzberg : Act.tbc.scand. XXIII 3-4
- Holm : BCG-Impfung gegen Tbc.,
BCG-Vacc.in Denmark, Publ.Health Reports, Sept.6,46
- Kathe : Z.ärztl.Fortbildg.44 (1950), 19, 20: 506
- Kleinschmidt : Dtsch.med.Wo Schr.74 (1949) 38: 1123
Münchn.Med.Wo Schr.92(1950),3/4: 161

- v.Kempen : Tebeprotin als Diagnosticum
- Klinke : Dtsch.Ges.Wesen 1947: 14
- König : BCG-Impfung in Nordrhein-Westfalen (Mitteilung für die Gesundheitsämter)
- Küster : Mschr.Kinderheilkunde 95 (1948) : 41
- Lacroix : Presse méd. 59 (1951), 23 : 678
- Larsen : Ame, Bastrup-Madsen: Nordisk Medic.34,8: 472 (ref. in Tuberk.-Arzt (1950) 6, S.361
- Liebknecht : Tuberk.-Arzt (1953) 2, 93
- Maclouff : Ficlez: Presse méd. 60 (1952), 71 : 1522
- Melletier : Vislot, Magd: Presse méd.58 (1950), 14: 234
- Münchbach : Tuberk.d.Lehrschaft in Rheinhessen, 1952
- Prigge : Med.Klinik (1948) 20: 565
Med.Klinik (1948) 21: 597
Med.Klinik (1949) 27: 849
- Regout u.
Bakker: : Med.Tijdschr.gmeesk. 97 (1953) 34, 2197
- Rosemberg : Die orale BCG-Vacc.Tub.-Arzt 1/1954 : 38
- Rother u.Vogt: Ärztl.Forschung 4 (1950) 22: I/605
- Salvioli : Atti del primo congresso dei Vaccinationi contra la Tb., Bologna, Okt.1948
- Sayé : Enfermed Torax 6 (1953) 311
- Schrens u.
Dörner : Medizinische 1953: 986
- Sturm : Z.f.d.ges.Inn.Med. 1947: 698
- Uvstedt : Conference on Europ. BCG-Vacc.programs.Copenhagen/Sept.49
- Vuillemier : Schweiz.T.Tub.VII (1950) 5: 300
- Wallgren : 20 Jahre Calmette-Vacc.
Für oder gegen die Calmette-Impfung
Aug.1952: Internat.Union gegen Tub.in Rio
- Wasz-Höckert : Annales Paediatricae Fenniae 1, S.82 (1954-55)
- Wiese : Tub.-Arzt 5 (1951), 251
- Wunderwald
und Hebold : Tub.-Arzt 1/1954: 30
- Wunderwald : BCG-Schutzimpfung in d.Schulen, Tub.-Arzt 7/1949
- Wünsche : Neue med.Welt 1 (1950) 4: 1584
Tub.-Arzt 6/1951
Kongress d.Inn.Med. Wiesbaden, 17.-20.April 1950
- Wurm : Tub.-Arzt 2 (1950) 71
-

Dank Herrn Professor Dr. K ö t t g e n und
Herrn Dr. Hartung für die zur Verfügung ge-
stellte Literatur und Herrn Medizinalrat
Dr. M ü n c h b a c h für die Überlassung
des Themas.

Lebenslauf

Am 10. März 1928 wurde ich als zweites Kind des 1945 gefallenen Oberlokomotivführers Heinrich Müller und dessen Ehefrau Anna geborene Antretter in Worms geboren.

Vom 6. bis 10. Lebensjahr besuchte ich die Grundschule und trat dann in die Oberschule für Mädchen ein. Mit 16 Jahren - im November 1944 - wurde ich bei einem Kriegseinsatz meiner Schulklasse am Westwall schwer verwundet (Oberschenkelamputation links). Nach Kriegsende - nach Wiederaufnahme des Unterrichts - trat ich erneut in die Oberschule ein und bestand dann im August 1947 das Abitur.

Zum Wintersemester 1947/48 wurde ich zum Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz zugelassen. Nach dem zweiten Semester legte ich dort das Vorphysikum ab und nach dem fünften Semester das Physikum. Ende 1954 bestand ich dann an der gleichen Hochschule das Staatsexamen.

Von Januar bis August 1955 war ich an einer Lungenheilstätte in Todtmoos/Hochschwarzwald tätig. Von Oktober 1955 bis Dezember 1955 arbeitete ich auf dem Gesundheitsamt Worms in der Tuberkulose-Fürsorge, und seit Januar 1956 bin ich auf der Frauenstation des Elisabeth-Krankenhauses in Rodalben/Pfalz.

Ich beabsichtige, Lungenfachärztin zu werden.

